

ela regula o ciclo de produção de hormônios como o cortisol, liberado em situações de estresse; a leptina e a grelina, que regulam a fome; e o hormônio do crescimento, que auxilia na reparação de danos celulares. “Mas ainda é necessário demonstrar que o que se observou em ratos também ocorre em seres humanos”, enfatiza Mancini.

Nos últimos anos começaram a surgir evidências de que a melatonina pode auxiliar no controle da glicemia e dos níveis de lipídios e colesterol em seres humanos. Um estudo clínico feito nos Estados Unidos e publicado em 2011 na revista *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* indicou que, em pacientes com diabetes tipo 2 e insônia, a melatonina melhorou o sono após três semanas e auxiliou o controle glicêmico após cinco meses. Outro teste clínico, descrito no *Journal of Pineal Research*, também em 2011, demonstrou que, após dois meses de tratamento com melatonina, pessoas com distúrbios metabólicos apresentaram redução na pressão sanguínea e nos níveis de colesterol.

Mesmo diante desses resultados, Cipolla é cauteloso e ressalta que não existe solução fácil para os problemas metabólicos. “A melatonina pode se tornar um coadjuvante no tratamento desses distúrbios e talvez tenha um papel especialmente importante na prevenção deles”, diz. “Após tantos anos de estudos experimentais, chegou a hora de realizar estudos clínicos bem planejados e adequadamente controlados para testar o papel da melatonina na fisiopatologia metabólica humana.”

Ainda há muito trabalho a ser feito. É preciso, primeiro, verificar a eficácia e a segurança da melatonina para tratar esses problemas em seres humanos. Caso de fato funcione, também será necessário alterar a regulamentação sobre a venda desse hormônio no país. Por causa do uso indiscriminado nos anos 1990, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proibiu a comercialização da melatonina, embora seu uso esteja liberado. O próprio Cipolla importa o sal dos Estados Unidos e manipula aqui para seus experimentos – e compra também alguns comprimidos para uso pessoal. ■

---

#### Projeto

O papel da melatonina no controle do metabolismo energético: ações centrais, periféricas e a regulação circadiana da função metabólica. Pineal, diabetes, obesidade e envelhecimento (nº 2009/52920-0); **Modalidade** Projeto Temático; **Pesquisador responsável** José Cipolla Neto (ICB-USP); **Investimento** R\$ 1.849.483,52 (FAPESP).

#### Artigos científicos

CIPOLLA-NETO, J. *et al.* Melatonin, energy metabolism and obesity: a review. *Journal of Pineal Research*. v. 56, p. 371-81. 2014.

AMARAL, F. G. *et al.* Environmental control of biological rhythms: effects on development, fertility and metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*. v. 26, p. 603-12. 2014.

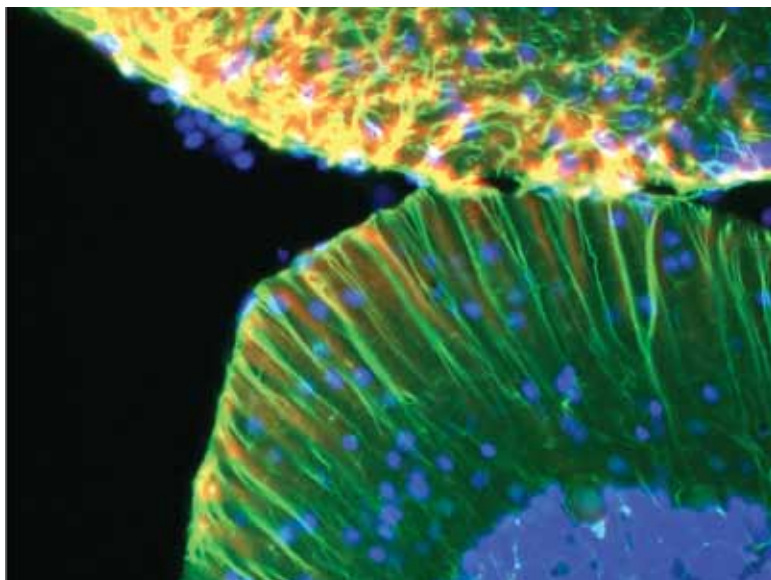
AMARAL, F. G. *et al.* Melatonin synthesis impairment as a new deleterious outcome of diabetes-derived hyperglycemia. *Journal of Pineal Research*. v. 57, p. 67-79. 2014.

# Desprotegido contra o Alzheimer

Inflamação associada  
à doença neurodegenerativa  
inibe a produção de  
melatonina, hormônio  
que evita a morte celular

Nas últimas semanas de março o dia foi mais longo que o normal no laboratório da farmacologista Regina Markus na Universidade de São Paulo (USP). À frente de uma equipe de 12 pessoas, ela própria chegava à universidade bem cedo pela manhã e só retornava para casa tarde da noite. “Estou trabalhando 24 horas por dia”, escreveu em um *e-mail* enviado no dia 24 às 2h46 da madrugada. Mais tarde no mesmo dia, em uma conversa por telefone, ela contou que nessas fases de trabalho mais corrido estava habituada a passar dias quase sem dormir, tirando apenas cochilos estratégicos. A pressa era para concluir a redação de oito artigos que mostram uma possível conexão entre a inflamação leve e persistente observada na obesidade e em alguns casos de câncer e a desativação da pineal, glândula localizada na região central do cérebro e principal fonte de melatonina para o organismo.

Na mensagem de *e-mail*, Regina chamava a atenção para um trabalho que enviava em anexo. Uma semana antes ela e sua equipe haviam publicado no *Faseb Journal* as primeiras evidências de que os oligômeros beta-amiloide, compostos tóxicos que se acumulam no cérebro nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, alteram o funcionamento da glândula pineal e bloqueiam a síntese de melatonina. Produzido por quase todos os seres vivos, esse hormônio de múltiplas funções ajusta o ritmo de fenômenos fisiológicos como o sono, a fome e a temperatura corporal. No final dos anos 1990 o pesquisador italiano Salvatore



Ação anti-inflamatória: no cerebelo de rato, astrócitos (amarelo), micróglia e neurônios (verde) produzem melatonina ante sinais de dano celular

## Compostos tóxicos que se acumulam no cérebro nos estágios iniciais do Alzheimer alteram a atividade da glândula pineal

Cuzzocrea, da Universidade de Messina, demonstrou também que a melatonina funciona como um importante agente anti-inflamatório. Desde então, Regina e sua equipe trabalham para compreender melhor como a inflamação afeta a produção do hormônio e como as variações na secreção da melatonina influenciam a inflamação. O objetivo do grupo é identificar alvos específicos sobre os quais compostos, já existentes ou a serem desenvolvidos, possam agir e evitar os danos indesejáveis da inflamação persistente.

Com o estudo do *Faseb Journal*, o grupo de Regina parece ter chegado a uma possível explicação para os efeitos limitados de uma das poucas classes de medicamentos – os compostos anticolinesterásicos, como a rivastigmina e a galantamina – disponíveis contra o Alzheimer. Também pode ter aberto um caminho novo para o desenvolvimento de fármacos que, usados em associação com os anticolinesterásicos, talvez consigam melhorar o desempenho deles e permitir a administração de doses mais baixas, reduzindo os efeitos colaterais.

Erika Cecon, bióloga da equipe de Regina, realizou uma série de experimentos com ratos em que tentava simular a inflamação causada pelos oligômeros beta-amiloide no Alzheimer. Primeiro, ela injetou uma pequena dose dos oligômeros em uma das câmaras do cérebro dos roedores e depois analisou, tanto em nível molecular como celular, o que acontecia.

Na pineal, os oligômeros aderiram a uma molécula da superfície das células chamada *toll-like receptor 4* (TLR-4), especializada em detectar sinais de danos ou de perigo, como a presença

de fragmentos de células mortas e de pedaços de microrganismos invasores. Uma vez ativado, esse receptor desencadeou uma sequência de reações químicas que, nas células produtoras de melatonina (pinealócitos), cessou a síntese do hormônio – efeito semelhante já havia sido observado pelo grupo ao causar uma inflamação cerebral em roedores usando lipopolissacarídeos (LPS), moléculas da parede de bactérias. “Estudos internacionais sugerem que as pessoas com doença de Alzheimer não produzem melatonina”, conta Regina.

A redução inicial dos níveis de melatonina é desejável e até fundamental para que células do sistema de defesa se dirijam ao local danificado, destrua as células mortas ou os microrganismos invasores e depois elimine os restos, numa espécie de faxina celular. Mas, prolongada, ela se torna danosa porque começa a destruir também os tecidos saudáveis.

No sistema nervoso central, a diminuição dos níveis de melatonina deixa as células vulneráveis. Em 2013 Luciana Pinato e Regina demonstraram que a baixa da melatonina matou neurônios em diferentes regiões do cérebro. Só foram poupados os neurônios do cerebelo, órgão associado ao controle dos movimentos, que, por razões desconhecidas, apresenta uma produção local do hormônio.

Sem ele, ocorre também outro efeito no tecido cerebral. Os neurônios, células que transmitem e armazenam informação, deixam de expressar em sua superfície os receptores sobre os quais agem os anticolinesterásicos, os medicamentos contra o Alzheimer, observou o grupo de Regina em parceria com o pesquisador francês Ralf Jockers. “A restauração dos níveis de melatonina no sistema circulatório e a recuperação da função dos receptores de melatonina podem ter um valor terapêutico, especialmente por meio da administração de melatonina nos estágios avançados do Alzheimer”, escreveram no *Faseb Journal*. Esse efeito ainda precisa ser comprovado em humanos. ■

### Projeto

Eixo imune-pineal: integrando a biologia do tempo em condições fisiológicas, fisiopatológicas e patológicas (nº 2013/13.691-1); **Modalidade** Projeto Temático; **Pesquisador responsável** Regina Pekelmann Markus (IB/USP); **Investimento** R\$ 1.833.122,85 (FAPESP –para todo o projeto)

### Artigos científicos

CECON, E. *et al.* Amyloid peptide directly impairs pineal gland melatonin synthesis and melatonin receptor signaling through the ERK pathway. **Faseb Journal**. 10 mar. 2015.

PINATO, L. *et al.* Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. **Brain Structure and Function**. 22 dez. 2013.

CECON, E. e MARKUS, R.P. Relevance of the chronobiological and non-chronobiological actions of melatonin for enhancing therapeutic efficacy in neurodegenerative disorders. **Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery**. v. 5, p. 91-9. 2011.